

# 不同厂家替米沙坦制剂的体外溶出度比较

吴定伟<sup>1</sup>, 陈洁<sup>2</sup> (1.浙江仙琚制药股份有限公司, 浙江 仙居 317300; 2.浙江仙琚制药技术开发有限公司, 杭州 310005)

**摘要:** 目的 比较不同厂家生产的替米沙坦片或胶囊在不同溶出介质中的体外溶出度。方法 按中国药典 2010 版采用紫外分光光度法, 以 1 000 mL 不同溶液为溶出介质, 转速 50 r·min<sup>-1</sup>, 温度(37±0.5)°C, 测定不同厂家的 6 个品种的替米沙坦片剂或胶囊的体外溶出度。结果 在 pH 7.5 磷酸盐缓冲液中, 30 min 的累积溶出量均超过标示量的 85%; 而在 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸中, 只有 R 片剂(Micardis)30 min 的累积溶出量>80%, 其中 C 和 D 在 60 min 的累积溶出量<30%, D 片 30 min 的溶出度<10%。结论 各生产厂家应严格控制产品内在质量, 保证临床用药安全有效。

**关键词:** 替米沙坦; 溶出度; 浆法

中图分类号: R943.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)11-1116-03

## Comparison of the Dissolution Rate of Telmisartan Formulation *in Vitro*

WU Dingwei<sup>1</sup>, CHEN Jie<sup>2</sup> (1.Zhejiang Xianju Pharmaceutical Co., Ltd., Xianju 317300, China; 2.Zhejiang Xianju Pharmaceutical Technique Co., Ltd., Hangzhou 310005, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To contrast the *in vitro* dissolution rate of telmisartan formations in different dissolution medium. **METHODS** The dissolution rate was revealed according to Ch.P (2010) by UV spectromphotometry, use 1 000 mL solution with different dissolution medium, at the speed of 50 r·min<sup>-1</sup>, with (37±0.5)°C. **RESULTS** In the phosphate saline buffer solution, the dissolution rate of 30 min of all of the formations showed advantage than 85% of labelled amount. However in the 0.1 mol·L<sup>-1</sup> HCl dissolution solution, the dissolution rate of C and D in 60 min was lower than 30% of that. And the dissolution rate of D in 30 min was lower than 10% of that. **CONCLUSION** It is necessary to control the dissolution rate of telmisartan formulation.

**KEY WORDS:** telmisartan; dissolution rate; paddle method

替米沙坦是一种新型的降血压药物, 是一种特异性血管紧张素 II 受体拮抗剂。与其他抗高血压药物相比具有受体作用的专一性, 抗高血压作用显著, 具有良好的利尿作用, 能改善心肌狭窄障碍, 用药安全, 耐受性良好, 服用方便。替米沙坦由德国 Boehringer Ingelheim 制药公司开发, 1991 年获准德国专利 EP502, 314, 1998 年 11 月首先批准在美国上市, 而后有在德国、菲律宾、澳大利亚、比利时、英国等国上市<sup>[1-2]</sup>。Boehringer-Ingelheim 公司生产的替米沙坦片(商品名为 Micardis, 于 2002 年 9 月进入中国市场), 目前国内有 40 家药厂对该药进行了仿制, 生产了替米沙坦片和胶囊剂。

替米沙坦为难溶药物, 在 37 °C 水中的溶解度为 0.09 μg·mL<sup>-1</sup>, 人工胃液中为 521.55 μg·mL<sup>-1</sup>, 人工肠液中为 0.28 μg·mL<sup>-1</sup><sup>[3]</sup>。由于替米沙坦在水中溶解度很小, 故其制剂处方与工艺将会影响其体外溶出度和生物利用度。

口服制剂的体外溶出度是药品质量的重要参数, 对于不同厂家的同一剂型固体制剂, 溶出度研究可以揭示各制剂工艺的差别和内在品质的优劣; 也可为体内生物利用度的高低、是否生物等效提供参考。本试验对 6 个不同厂家生产的 40 mg 替米沙坦片和胶囊剂在不同溶出介质中的溶出度进行比较评价, 为临床选用合格药品提供参考。

### 1 仪器与试药

紫外分光光度计(TU-1800PC, 北京普析通用仪器有限责任公司); 智能药物溶出仪(RCZ-8A, 天津大学精密仪器厂)。

替米沙坦对照品(浙江省食品药品检验所, 批号: WS-1002-0801, 含量 99.9%); 盐酸(分析纯)。替米沙坦片和胶囊(每片或胶囊含替米沙坦 40 mg): A 片剂, 批号 52108019; B 片剂, 批号 080802; C 片剂, 批号 080513; D 片剂, 批号 20080402; E 胶囊剂, 批号 080101; R 片剂(Micardis), 批号 702585。

作者简介: 吴定伟, 男, 硕士, 工程师 Tel: (0571)88900186

E-mail: wdwjx@sohu.com

## 2 方法与结果

### 2.1 储备液配制及测定波长的选择

精密称取替米沙坦对照品 40 mg, 用  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶解并定容至 1 000 mL 作为盐酸储备液, 稀释至一定浓度后于 200~400 nm 波长下进行扫描。

另精密称取替米沙坦对照品 40 mg, 甲醇溶解并定容至 100 mL, 精密吸取 5 mL 用磷酸缓冲液 (pH 7.5) 定容至 100 mL 作为磷酸储备液, 于 200~400 nm 波长下进行扫描。

紫外扫描结果显示, 替米沙坦在  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸中有 227 nm 和 291 nm 两个吸收峰, 在磷酸缓冲液 (pH 7.5) 中只有 296 nm 一个吸收峰。所以选择 291 nm 作为药物在  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸中的测定波长, 296 nm 为药物在磷酸缓冲液 (pH 7.5) 中的测定波长。

### 2.2 标准曲线的绘制

精密吸取盐酸储备液 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 mL, 用  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸定容至 10 mL。 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸作为空白, 测定各吸光值  $A$ 。

另精密吸取磷酸储备液 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 mL, 用磷酸缓冲液 (pH 7.5) 定容至 10 mL。磷酸缓冲液 (pH 7.5) 作为空白, 测定各吸光值  $A$ 。

以浓度 ( $C$ ) 对吸光值 ( $A$ ) 作回归, 得在  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸和磷酸缓冲液 (pH 7.5) 中标准曲线方程为:  $A=0.057C+0.00257(r=0.9992)$  和  $A=0.051C+0.00186(r=0.9991)$ 。

### 2.3 溶出度测定

取本品, 照中国药典 2010 年版溶出度测定法第二法 (桨法) 进行体外溶出试验测定。具体实验条件如下: 溶出介质为  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸或磷酸盐缓冲液 (pH 7.5) 900 mL, 水浴温度  $37^\circ\text{C}$ ,  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸中转速为  $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 磷酸盐缓冲液 (pH 7.5) 中转速为  $75 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。在溶出开始后的 5, 10, 20, 30, 45, 60 min 取溶出液 5 mL, 用  $0.45 \mu\text{m}$  微孔滤膜滤过, 续滤液于紫外分光光度计测定, 计算不同时间的累积溶出百分率, 每次取样后补加同温度同体积的溶出介质。

### 2.4 溶出曲线

根据测定与计算的累积溶出百分率, 对时间作图, 得溶出曲线。6 种制剂在两种溶出介质中的溶出曲线见图 1 和图 2。由图可见: 不同制剂在磷酸盐缓冲液 (pH 7.5) 中迅速溶出, 30 min 时, 所有制剂的累积溶出量均超过 85%。但是在  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$

盐酸溶液中, 6 种制剂的溶出情况差异很大。30 min 时, 只有片剂 R 的累积溶出量  $>80\%$ , 片剂 D 的累积溶出量甚至  $<10\%$ ; 60 min 时, B、C 和 D 的累积溶出量还不到 70%, 仅制剂 E 和 R 的累积溶出量  $>90\%$ 。

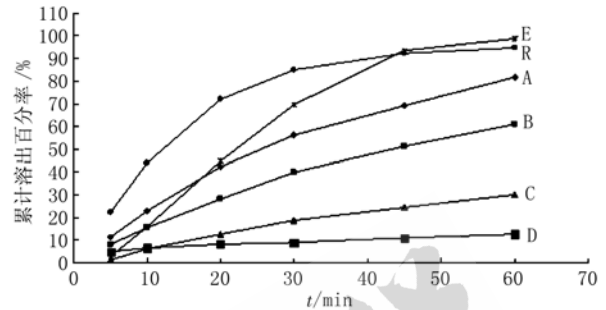


图 1 替米沙坦片和胶囊在  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸中的溶出曲线  
Fig 1 The dissolution curves of telmisartan formulation in  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  HCL

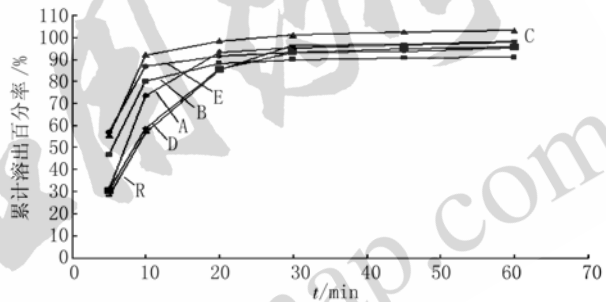


图 2 替米沙坦片和胶囊在磷酸盐缓冲液 (pH 7.5) 中的溶出曲线  
Fig 2 The dissolution curves of telmisartan formulation in the phosphate saline buffer solution (pH 7.5)

## 3 讨论

对于难溶性药物最好在多种溶出介质中评价其质量, 常用的溶出介质有人工胃液、pH 4.5 溶液、人工肠液与水等<sup>[4]</sup>。替米沙坦在 pH 4.5 溶液和水中不溶, 在人工肠液中也不能达到溶出度测定的漏槽条件。美国 FDA 批准的替米沙坦片溶出度测定方法为溶出介质是磷酸盐缓冲液 (pH 7.5), 测定的时间点是 10, 20, 30, 45 min。因此, 为了评价不同企业生产的制剂的溶出性能, 本试验采用了  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸和磷酸盐缓冲液 (pH 7.5) 为溶出介质。

各厂家制剂在磷酸盐缓冲液 (pH 7.5) 中, 30 min 的溶出量均超过标示量的 85%。6 种制剂在  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸中的累积溶出量均小于在磷酸盐缓冲液 (pH 7.5) 中的溶出度, 其中 C 和 D 在 60 min 的累积溶出量  $<30\%$ , D 片 30 min 的累积溶出量  $<10\%$ ,

只有 Boehringer Ingelheim 制药公司开发的制剂 Micardis 30 min 的累积溶出量>80%。根据文献资料, Micardis 片作用迅速,服用后 0.3 h 产生作用, 1 h 内血药浓度达峰,因此在  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸中溶出度小的制剂生物利用度可能与 Micardis 片存在差异。

Micardis 的辅料组成有氢氧化钠、葡甲胺、山梨醇、交联聚维酮等,其中氢氧化钠与替米沙坦形成钠盐,增加替米沙坦溶解度,葡甲胺与替米沙坦形成复盐,也有增加溶解度的作用。山梨醇为水溶性填充剂,交联聚维酮为崩解剂,它们均可促进替米沙坦的溶出。Boehringer-Ingelheim 公司已经在中国申请了替米沙坦片处方与工艺专利<sup>[5]</sup>。从 6 种制剂溶出度测定结果可见,C 和 D 等制剂的处方与工艺可能与 Micardis 存在较大差异,因此应

增加替米沙坦片溶出度考察指标和在临床中进行等效性评价,以保证制剂的安全有效。

## REFERENCES

- [1] YANG H D, XU B. Anti-hypertension new drug-telmisartan [J]. World Clin Drugs(世界临床新药), 2003, 24(11): 695-696.
- [2] ZHANG G J, PENG G Z, LIU F L. Comparison of the effect on telmisartan, losatan and perindopril in the treatment of hypertension [J]. Chin Heart J(心脏杂志), 2006, 18(3): 240.
- [3] PHUONG H L T, HUYEN T T T, LEE B J. Modulation of microenvironmental pH and crystallinity of ionizable telmisartan using alkalizers in solid dispersions for controlled release [J]. J Controll Release, 2008, 129 (1/2): 59-65.
- [4] XIE M F, CAO H X. Problems in the dissolution test [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2006, 37(12): 859-862.
- [5] Boeheronger Ingelheim International GMBH. Solid Pharmaceutical Formulations Comprising Telmisartan: China, 03822605.7[P]. 2005-10-19.

收稿日期: 2010-08-30